

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

29.06.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 6月19日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-175347
[ST. 10/C]: [JP2003-175347]

出 願 人
Applicant(s): 明治製菓株式会社

REC'D 10 SEP 2004

WIPO

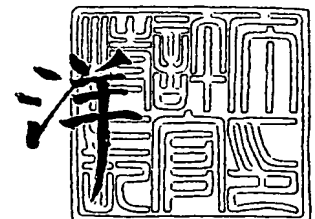
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1726

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 北原 進一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内

【氏名】 山口 利博

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規結晶

【特許請求の範囲】

【請求項1】 粉末X線回折パターンにおいて、回折角 (2θ) : $4.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $7.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ に回折ピークを示す、2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの β 型結晶。

【請求項2】 DSCカーブにおいて、 170°C から 190°C 付近及び 225°C 付近に吸熱ピークを示す、請求項1に記載の β 型結晶。

【請求項3】 請求項1または2に記載の結晶を含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

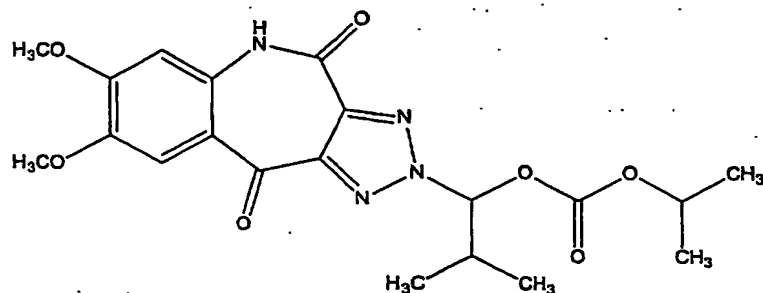
本発明は、医薬品として有用な2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの新規な結晶に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

2-(1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(以下、本明細書において「化合物A」と称する。)は、下記の化学構造を示す化合物であり、抗アレルギー剤としての利用が期待されている(特許文献1~3参照)。

【化1】



上記特許文献には、化合物Aの製造方法と抗アレルギー剤としての用途について記載されているが、化合物Aの結晶の存在についてはこれまで何ら報告されていない。

【0003】

本発明者らの研究により、WO99/16770号公報実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末を塩化メチレンに溶解させた後、メタノールを用いて再結晶させることにより、化合物Aの結晶が得られることを見出した（以下、本明細書において「 α 型結晶」と称する。）。しかし、 α 型結晶は水などの溶媒に対する溶解性が非常に低く、そのままの形態で製剤に供しても消化管内ではほとんど溶解せず、生体内に吸収されにくいことがわかった。従って、化合物Aの優れた薬理活性を発現させる製剤を設計・製造するために、溶解性及び吸収性の改善された化合物Aの新規な形態の創出が望まれている。

【0004】

【特許文献1】

WO99/16770号公報

【特許文献2】

特許第3188482号公報

【特許文献3】

米国特許第6372735号公報

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、化合物 A の α 型結晶と比較して、溶解性及び吸収性の高い形態である化合物 A の新規な結晶形を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、 α 型結晶よりも、溶解性の高い形態の創出を目的とし、鋭意検討した結果、化合物 A に新たな結晶形（以下、本明細書において「 β 型結晶」と称する。）が存在することを見出した。また、更なる検討の結果、 β 型結晶が α 型結晶に比べて非常に高い吸収性及び溶解性を示すことを確認し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、

(1) 粉末 X 線回折パターンにおいて、回折角 (2θ) : $4.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $7.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ 、 $13.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ に回折ピークを示す、2- (1-イソプロポキシカルボニルオキシ-2-メチルプロピル)-7,8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1,2,3-トリアゾロ [4,5-c] [1] ベンゾアゼピンの β 型結晶、

(2) DSC カーブにおいて、 170°C から 190°C 付近及び 225°C 付近に吸熱ピークを示す、(1) に記載の β 型結晶、

(3) (1) または (2) に記載の結晶を含有する医薬組成物に関する。

【0008】

【発明の実施の形態】

以下、本発明をさらに詳細に説明する。本発明者らは、種々の方法を試み検討した結果、化合物 A の新規な結晶形である β 型結晶を見出した。すなわち、 β 型結晶は、WO 99/16770 号公報実施例 20 に記載の方法で得られた化合物 A を特定の条件下で晶析させることにより、得ることができる。

【0009】

ここに得られた β 型結晶は、粉末 X 線回折パターンにより特徴付けられ、回折角 (2θ) : $4.7 \pm 0.1^\circ$ 、 $7.4 \pm 0.1^\circ$ 、 $11.8 \pm 0.1^\circ$ 、 13

、 $4 \pm 0.1^\circ$ 、 $16.5 \pm 0.1^\circ$ 、 $18.6 \pm 0.1^\circ$ に特徴的な回折ピークを示す。これは化合物Aの α 型結晶の粉末X線回折パターンとは明らかに異なっていた。さらに示差走査熱量測定（DSC）による検討を行ったところ、 β 型結晶は 170°C から 190°C 付近に幅の広い吸熱ピークと 225°C 付近に鋭い吸熱ピークを示す。 α 型結晶は 243°C 付近に吸熱ピークを持つため、 α 型結晶と β 型結晶は化合物Aの異なる結晶形であることが明白であった。

【0010】

本発明の β 型結晶の水に対する溶解性を確認した結果、 β 型結晶は α 型結晶に比べて高い溶解性を示すことが分かった。また本発明者らは、本発明の β 型結晶がメタノール、エタノール等の各種有機溶媒に対しても、 α 型結晶より高い溶解性を示すことを別途確認している。

【0011】

また、本発明の β 型結晶が、サルにおける吸収性試験において、 α 型結晶よりも優れた吸収性を示すことも確認した。

【0012】

本発明の β 型結晶はアレルギー疾患の予防または治療に用いることができる。アレルギー疾患としては、例えば気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などが挙げられる。従って、本発明の別の態様によれば、本発明の β 型結晶を含有する組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。

【0013】

本発明の β 型結晶を経口投与する場合には、公知の薬学的に許容される賦形剤（例えば、乳糖、結晶セルロース、デンプン、リン酸カルシウム等）、結合剤（例えば、デンプン、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等）、崩壊剤（カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）などを用いることにより、医療に通常供される錠剤、カプセル剤、顆粒剤、ドライシロップ剤や、または常法によるシロップを含む各種液剤の形態に処方できる。さらに、これらの各種製剤は、長時間にわたって作用が持続する徐放性製剤とすることもできる。

【0014】

本発明の β 型結晶は経口投与以外の投与経路を介した各種の治療に適用できる。そのための剤形としては、舌下錠、坐剤、吸入剤、点鼻剤、点眼剤、さらに経皮吸収製剤としての貼付剤または軟膏・クリーム剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0015】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0016】

実施例1 化合物Aの β 型結晶の製造法1

WO99/16770号公報実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末25.0gをN,N-ジメチルホルムアミド0.53Lに加え、約50℃に加熱しながら溶解させ、この溶液について濾過を行った。攪拌している水2.5Lに、濾液を約1時間かけて滴下させ、析出した沈殿物を濾取した。1.25Lの水で2度洗浄した後、室温減圧下で16時間、40℃減圧下で1日乾燥させ、化合物Aの β 型結晶を得た(24.2g、収率96.8%)。

【0017】

実施例2 化合物Aの β 型結晶の製造法2

WO99/16770号公報実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末25.6gをジメチルスルホキシド1Lに加え、約60℃に加熱しながら溶解させ、この溶液について濾過を行った。パドル回転数200rpmで攪拌している水15Lに、濾液を約1.5時間かけて滴下させ、析出した沈殿物を濾取した。2Lの水で2度洗浄した後、室温減圧下で1日、40℃減圧下で1日乾燥させ、化合物Aの β 型結晶を得た(23.5g、収率91.8%)。

【0018】

実施例3 化合物Aの β 型結晶の製造法3

WO99/16770号公報実施例20に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末9.98gをN,N-ジメチルホルムアミド0.4Lに加え、約60℃に加

熱しながら溶解させ、この溶液について濾過を行った。パドル回転数 200 rpm で攪拌している水 6 L に、濾液を約 40 分間かけて滴下させ、析出した沈殿物を濾取した。1.2 L の水で 2 度洗浄した後、室温減圧下で 1 日乾燥させ、化合物 A の β 型結晶を得た (9.62 g、収率 96.4%)。

【0019】

比較例 1 化合物 A の α 型結晶の製造法

WO99/16770 号公報の実施例 20 に記載の方法に準じて得られた淡黄色粉末を塩化メチレンに溶解させた後、メタノールを用いて再結晶させることにより化合物 A の α 型結晶を得た。

【0020】

試験例 1 粉末 X 線回折

実施例 1 により得られた β 型結晶及び比較例 1 により得られた α 型結晶の評価に用いた粉末 X 線回折装置及びその測定条件は以下のとおりである。

装置：RINT2100 (理学電機製)

測定条件：X 線；CuK α 1、管電圧；40 kV、管電流；20 mA、単色化；グラファイトモノクロメータ、スキャンスピード；4°/min、スキャンステップ；0.02°、走査軸；2 θ / θ 、発散スリット；1°、散乱スリット；1°、受光スリット；0.3 mm、走査範囲；2 θ = 3 ~ 40°

【0021】

実施例 1 により得られた β 型結晶の粉末 X 線回折パターンを図 1 に、比較例 1 により得られた α 型結晶の粉末 X 線回折パターンを図 2 に示した。 β 型結晶は、回折角 (2 θ)：4.7 \pm 0.1°、7.4 \pm 0.1°、11.8 \pm 0.1°、13.4 \pm 0.1°、16.5 \pm 0.1°、18.6 \pm 0.1° に特徴的な回折ピークを示していた。 β 型結晶と α 型結晶の粉末 X 線回折パターンは明確に異なっており、 β 型結晶と α 型結晶が異なった結晶形であることを示していた。

【0022】

試験例 2 DSC

実施例 1 により得られた β 型結晶及び比較例 1 により得られた α 型結晶の評価に用いた示差走査熱量計及びその測定条件は下記のとおりである。

装置: DSC 220U (セイコーインスツルメンツ製)

測定条件: パン; アルミニウム製開放パン、雰囲気; 窒素、ガス流量; 50 mL/min、昇温速度; 5°C/min、測定温度範囲; 50~280°C

【0023】

実施例 1 により得られた β 型結晶は、図 3 に示した DSC カーブにおいて、170°C から 190°C 付近に幅の広い吸熱ピークと 225°C 付近に鋭い吸熱ピークを示した。一方、比較例 1 により得られた α 型結晶は、図 4 に示した DSC カーブにおいて、243°C 付近に吸熱ピークを示し、170°C から 190°C 付近及び 225°C 付近には吸熱ピークを示さなかった。

【0024】

試験例 3 溶解性試験

実施例 1 により得られた β 型結晶及び比較例 1 により得られた α 形結晶について、水 (37°C) に対する溶解性評価を行った。溶解性評価に用いた試験方法及び各種条件は下記のとおりである。

【0025】

試験方法

実施例 1 により得られた β 型結晶もしくは比較例 1 により得られた α 形結晶、約 10mg を水 (37°C) 100mL 中に加え、1000rpm で攪拌した。経時的に採取した試料をメンブランフィルター (Millex LG-13、ミリポア製) を用いて濾過し、濾液中の化合物 A の濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析することによりその濃度を求めた。

【0026】

測定条件

HPLC: LC-10vp シリーズ (島津製作所製)

システムコントローラー: CBM-10A

ポンプ: LC-10Advp

デガッサー: DGS-14A

オートサンプラー: SIL-10Advp

カラムオープン: CTO-ACvp

検出器：SPD—10Avp

測定波長：246nm

カラム：Mightysil RP—18 GP 4.6×250mm（関東化学製）

カラム温度：40℃付近の一定温度

移動相：メタノール／水混液（55：45）

流量：1mL／分

注入量：10μL

内標準溶液：パラオキシ安息香酸プロピルのアセトニトリル溶液（濃度；200μg／mL）

【0027】

実施例1により得られたβ型結晶及び比較例1により得られたα型結晶のそれぞれの試験液中における化合物Aの濃度推移を図5に示した。各サンプリング時間における化合物Aの濃度を比較すると、α型結晶に比べβ型結晶では化合物Aの濃度は2－4倍となっていた。これにより、β型結晶はα形結晶に比べて溶解性が向上していることが確認された。

【0028】

試験例4 吸収性試験

実施例1により得られたβ型結晶及び比較例1により得られたα型結晶をそれぞれ1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、1晩絶食させたカニクイザルに経口投与後の血漿中薬物濃度推移を図5に示す。最終観察時点までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）を比較することで、吸収性の差を評価した。

なお、HPLCの測定条件および採取した血液の血漿中薬物濃度の定量方法は下記のとおりである。

【0029】

測定条件

HPLC

ポンプ：600E（日本ウォーターズ製）

オートサンプラー：717plus（日本ウォーターズ製）

検出器: RF-10AXL (島津製作所製)

蛍光検出波長: Ex 270 nm、Em 466 nm

カラム: Cosmosil 5C18-AR-II (4.6×150 mm、ナカライテスク製)

ガードカラム: Cosmosil 5C18-AR (4.6×10 mm、ナカライテスク製)

カラム温度: 35℃付近の一定温度

移動相: 10 mmol/L リン酸緩衝液(pH 7.0): メタノール (75:25)

流量: 0.8 mL/分

注入量: 20 μ L

【0030】

血液前処理

伏在静脈から採取した血液 (1 mL) をヘパリン存在下遠心分離 (4℃、3000 rpm、10 分間) して血漿を得た。得られた血漿 (100 μ L) に内標準物質 (7-メチルー4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンナトリウム) を含有するメタノール (100 ng/mL、100 μ L) 及びメタノールを添加・攪拌し、遠心分離 (4℃、10000 rpm、5 分間) した。得られた上清を遠心減圧濃縮乾固させ、残渣に HPLC 移動相 (150 μ L) を加えて再溶解させ、これを HPLC 試料とした。

【0031】

化合物 A は生体内に吸収されると、その生理活性を発現する本体である 7, 8-ジメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-2H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (以下、化合物 B と称する) に変換される。比較例 1 により得られた α 型結晶 (5 mg/kg、n=5) および実施例 1 により得られた β 型結晶 (5 mg/kg、n=5) をそれぞれカニクイザルに経口投与した後の化合物 B の血漿中濃度推移を図 6 に示す。 α 型結晶を経口投与した場合と比較して、 β 型結晶を投与後の化合物 B の血漿中濃度は極めて高かった。こ

これらの血漿中濃度推移から求められるAUC（AUC；生物学的利用能を表す尺度）を比較したところ、 β 型結晶を経口投与した場合のAUCは、 α 型結晶のその約5-6倍大きく、吸収性の改善を示した。

これらのことから、本発明で得られる β 型結晶は、 α 型結晶の吸収性を顕著に改善することを確認した。

【0032】

【発明の効果】

本発明により得られる化合物Aの新規な β 型結晶は、 α 型結晶と比較して、溶解性及び吸収性が非常に優れ、医薬品として極めて有用である。

【0033】

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、実施例1により得られた化合物Aの β 型結晶の粉末X線回折パターンである。

【図2】図2は、比較例1により得られた化合物Aの α 型結晶の粉末X線回折パターンである。

【図3】図3は、実施例1により得られた化合物Aの β 型結晶のDSCカーブである。

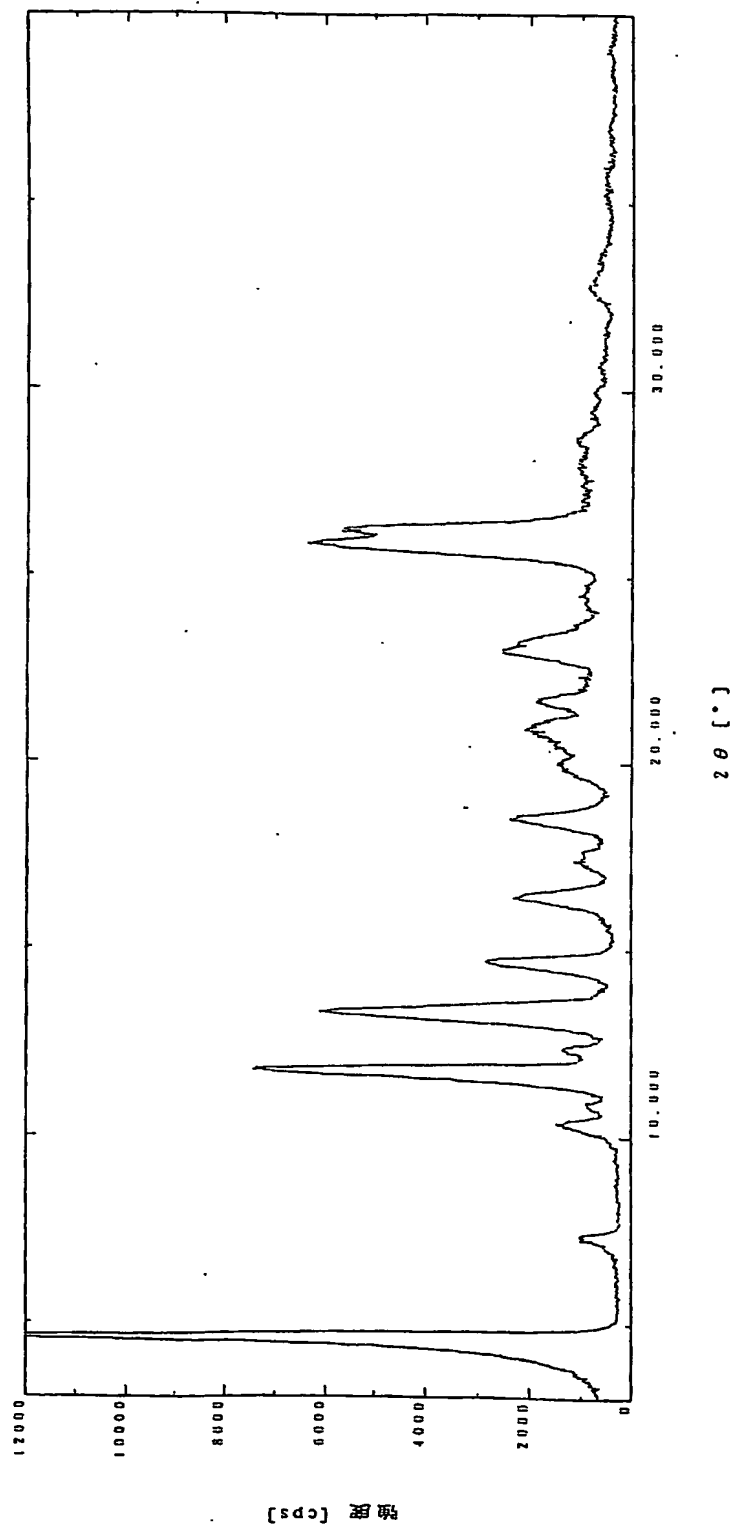
【図4】図4は、比較例1により得られた化合物Aの α 型結晶のDSCカーブである。

【図5】図5は、実施例1により得られた化合物Aの β 型結晶および比較例1により得られた化合物Aの α 型結晶の濃度推移（試験液：水37℃）を示す図である。

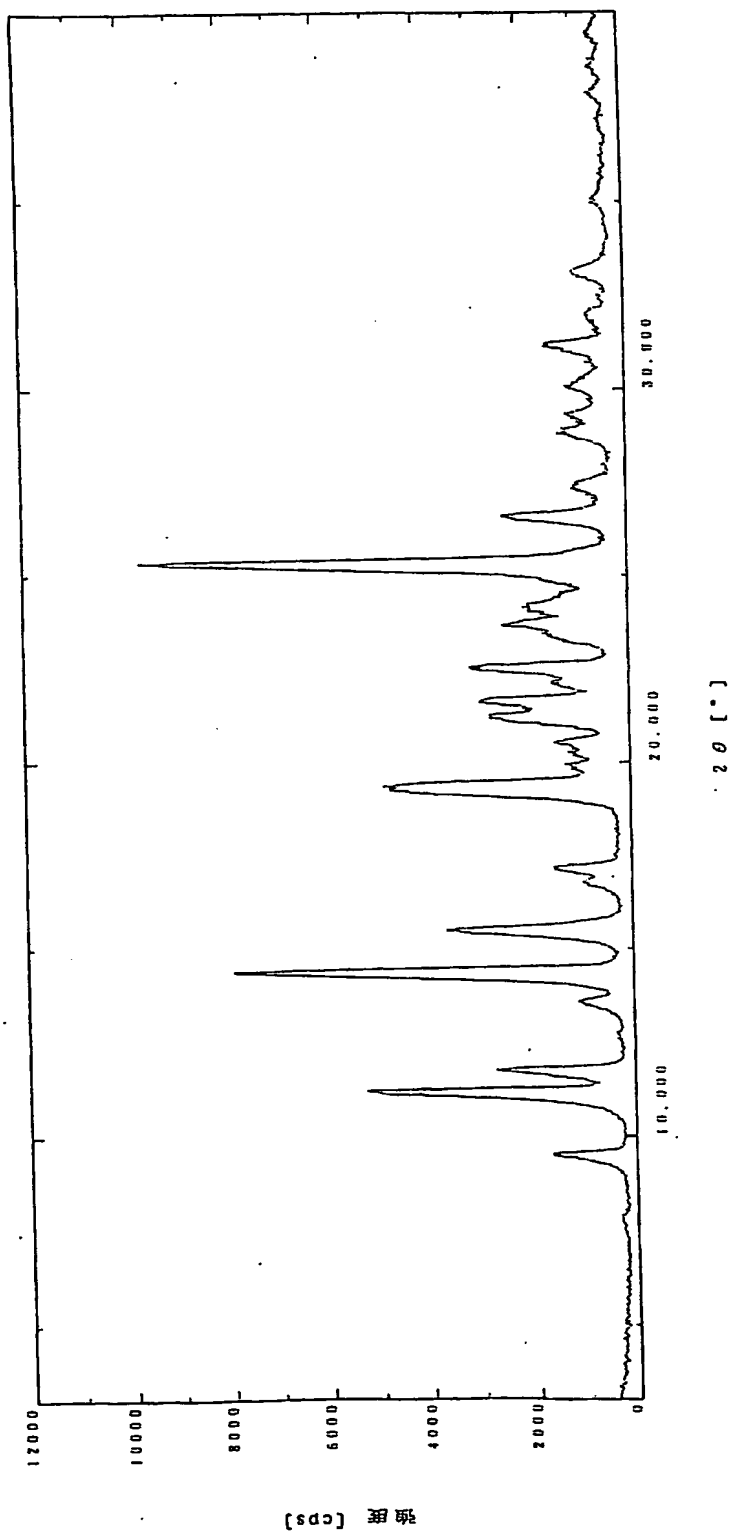
【図6】図6は、実施例1により得られた化合物Aの β 型結晶および比較例1により得られた化合物Aの α 型結晶をそれぞれ1%メチルセルロースに懸濁させてカニクイザイルに経口投与後の、血漿中化合物B濃度推移を示す図である。

【書類名】 図面

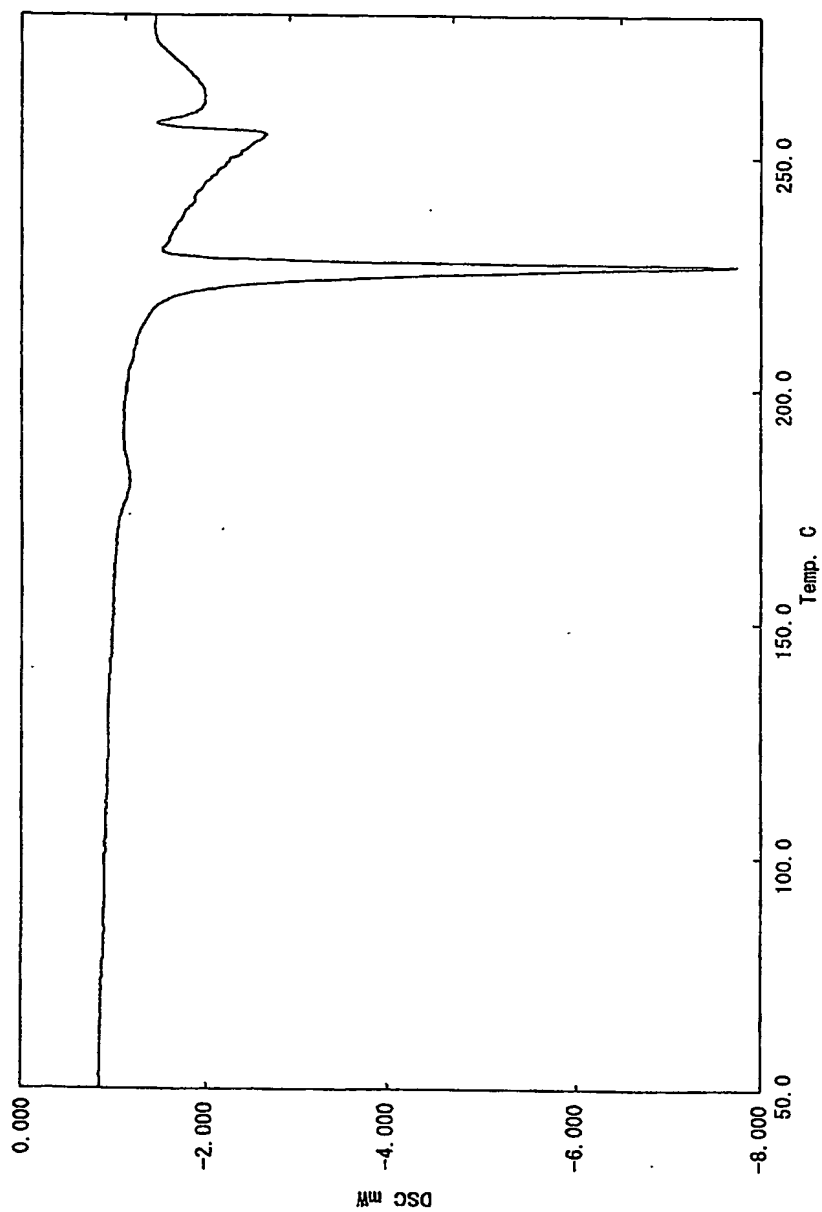
【図 1】



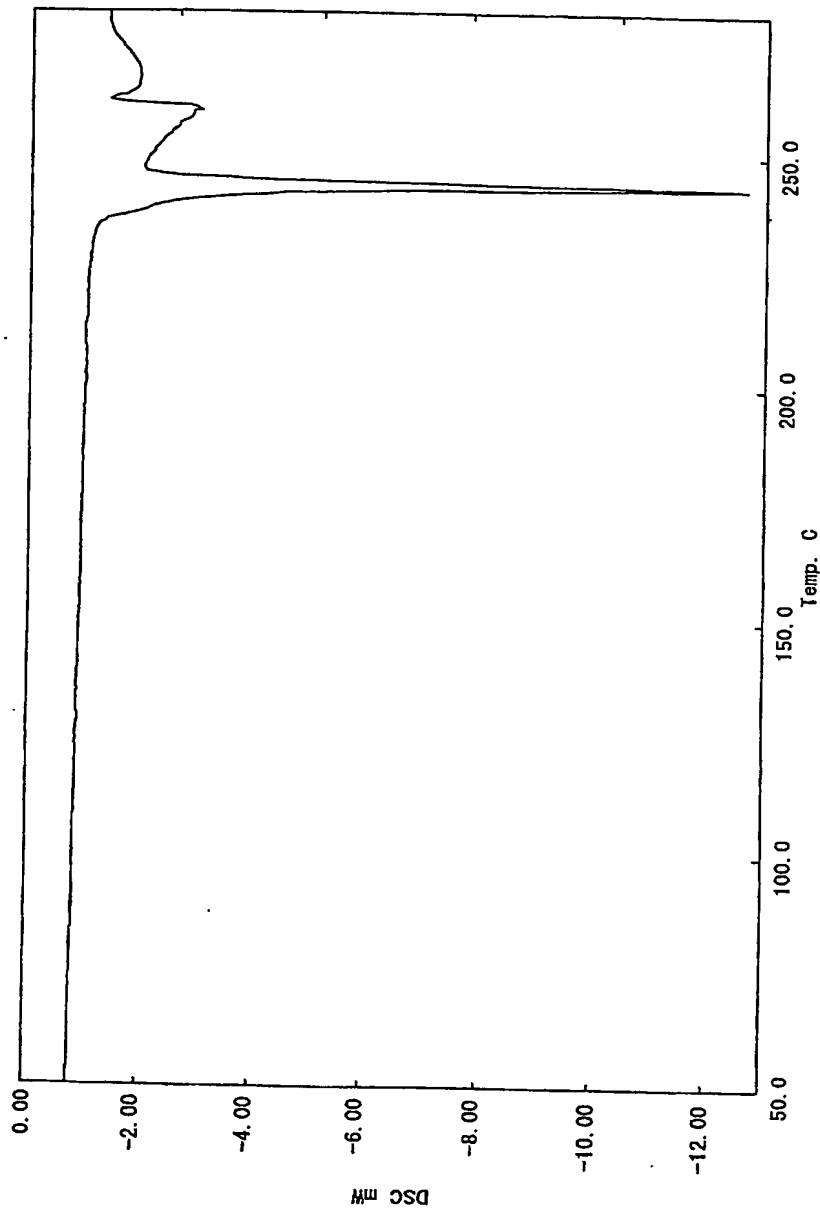
【図2】



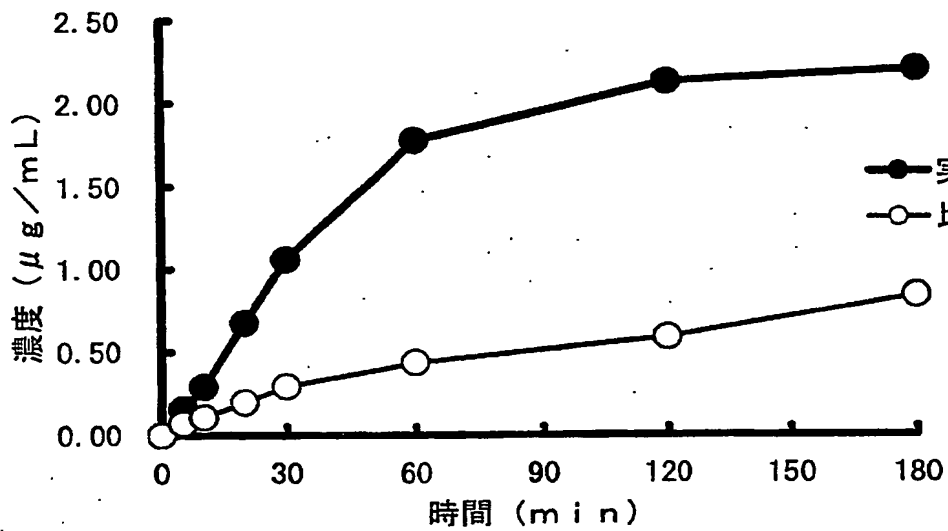
【図 3】



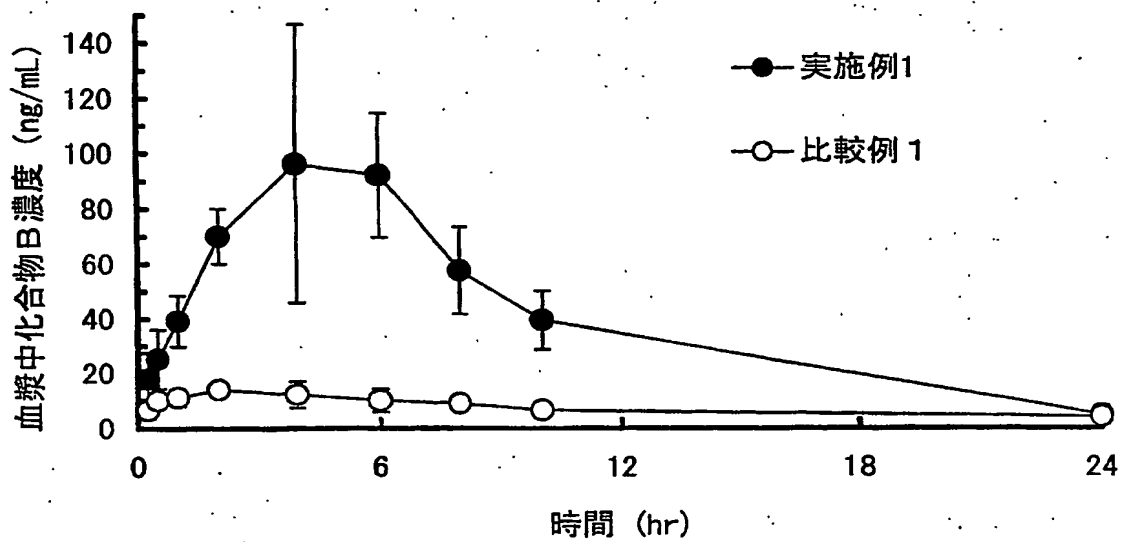
【図 4】



【図5】



【図6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の α 型結晶と比較して、溶解性及び吸収性の高い形態である新規な三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の結晶形を提供することである。

【解決手段】 本発明により得られる三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規な β 型結晶は、 α 型結晶と比較して、溶解性及び吸収性が非常に優れることを確認した。本発明により得られる三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の新規な β 型結晶は、医薬品として極めて有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 7 5 3 4 7
受付番号	5 0 3 0 1 0 2 7 6 5 1
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 6 月 2 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 15 年 6 月 19 日
-------	------------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 7 5 3 4 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 6 0 9 1]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名 明治製菓株式会社